

審議結果報告書

令和5年3月8日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] リネイルゲル10%
[一般名] アセチルシステイン
[申請者名] マルホ株式会社
[申請年月日] 令和4年4月27日

[審議結果]

令和5年3月3日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は6年、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

審査報告書

令和5年2月7日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販売名] リネイルゲル 10%
[一般名] アセチルシステイン
[申請者] マルホ株式会社
[申請年月日] 令和4年4月27日
[剤形・含量] 1g中にアセチルシステイン 100mgを含有するゲル剤
[申請区分] 医療用医薬品(3)新投与経路医薬品
[特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第一部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の巻き爪矯正の補助に係る有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

巻き爪矯正の補助

[用法及び用量]

巻き爪に爪矯正具を装着後、爪甲全体に適量を塗布し、約24時間後に水又は湯で洗い流す。

審査報告 (1)

令和 4 年 12 月 15 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販 売 名] リネイルゲル 10%
[一 般 名] アセチルシステイン
[申 請 者] マルホ株式会社
[申請年月日] 令和 4 年 4 月 27 日
[剤形・含量] 1 g 中にアセチルシステイン 100 mg を含有するゲル剤

[申請時の効能・効果]

爪矯正具との併用による巻き爪の矯正

[申請時の用法・用量]

巻き爪に爪矯正具を装着後、爪甲全体に適量を塗布し、約 24 時間後に水又は湯で洗い流す。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略....	6
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	7
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	17
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	17

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

巻き爪は、爪甲の両側縁が内側に向かって過度に彎曲した状態であり、末節骨の変形を伴う足の変形、外反母趾、外傷、窮屈な靴、乾癬や爪白癬等の皮膚疾患等が原因で生じる (MB Derma 2017; 258: 47-57)。

現在、本邦において巻き爪に対する適応を有する医薬品は承認されておらず、主に外科的治療と保存的治療が行われている。外科的治療は侵襲性が高いことや手術後に起こる爪の変形等の問題があることから、ワイヤ等の爪矯正具を用いた非侵襲的な保存的治療が広く施行されている。一般医療機器である爪矯正具として、マチワイヤ MD (多摩メディカル有限会社)、巻き爪ワイヤーガード (株式会社サンメディカル)、爪矯正用ワイヤー (ソルブ株式会社)、巻き爪マイスター (マルホ株式会社) 等がある。ワイヤ式の爪矯正具は、爪が伸びる時期を考慮し、通常、4~8 週間装着するが (MB Derma 2017; 258: 47-57)、1 回の矯正で爪甲の彎曲の改善が不十分な場合には、矯正治療を継続することもあるため、巻き爪の矯正に 3~6 カ月と長期間を要する場合が多い (PAPERS 2007; 13: 57-66)。

リネイルゲル 10% (本剤) は、アセチルシステイン (本薬) を有効成分とする外用剤である。本薬は爪の構成成分であるケラチンに含まれるジスルフィド結合を還元して開裂することで爪を軟化させ、爪矯正具と併用することで巻き爪の矯正効果を発揮することが期待され、開発に至った。なお、本邦では、本薬を有効成分とする経口剤¹⁾がアセトアミノフェン過量摂取時の解毒に係る適応で、吸入剤²⁾が慢性気管支炎、肺気腫等の去痰、気管支造影、気管支鏡検査等における前後処置に係る適応で、注射剤 (輸液)³⁾が水分、電解質、アミノ酸等の補給に係る適応で承認されている。

今般、申請者は、国内臨床試験において、本剤の巻き爪に対する有効性及び安全性が確認できたとして、製造販売承認申請を行った。

なお、2022 年 12 月現在、本剤が承認されている国又は地域はない。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

原薬のアセチルシステインは、日本薬局方収載品であり、MF に登録されている原薬 (MF 登録番号 [REDACTED]) を用い、既承認医薬品の製造に使用している原薬と同一である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 g 中に原薬 100 mg を含有するゲル剤である。製剤には、[REDACTED]、ヒドロキシエチルセルロース、1,3-ブチレングリコール、エデト酸ナトリウム水和物及び精製水が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は、溶解、調製、充てん、包装・試験・保管からなる工程により製造される。なお、[REDACTED]工程及び [REDACTED]工程が重要工程とされ、工程管理項目が設定されている。

以下の CQA が特定され、CQA に影響を及ぼす物質特性及び工程パラメータの検討が行われ、製剤の

¹⁾ アセチルシステイン内用液 17.6%「あゆみ」(あゆみ製薬株式会社)

²⁾ ムコフィリン吸入液 20% (サンノーバ株式会社)

³⁾ ミキシッド L 輸液、同 H 輸液、ネオパレン 1 号輸液、同 2 号輸液、エルネオパ NF1 号輸液、同 NF2 号輸液、ビーフリード輸液 (株式会社大塚製薬工場)、ワンパル 1 号輸液、同 2 号輸液、パレプラス輸液 (エイワイファーマ株式会社) (本薬が L-システインの補給を目的として配合されている)

管理戦略が構築されている（表1）。

表1 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
含量	製造工程、規格及び試験方法
類縁物質	製造工程、規格及び試験方法

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（呈色反応、HPLC）、pH、純度試験（類縁物質〈HPLC〉、XXXXXXXXXX（HPLC））及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表2のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、製剤は安定であった。

表2 製剤の主な安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット 3ロット	25±2°C	60±5%RH	ポリプロピレン・ アルミラミネート フィルム	24カ月
加速試験	パイロット 3ロット	40±2°C	75±5%RH		6カ月

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、ポリプロピレン・アルミラミネートフィルムに包装し室温保存するとき 30 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 36 カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料等から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新投与経路に係るものであり、効力を裏付ける試験として、ヒト爪切片を用いた本薬の爪軟化作用が検討された。また、ヒト爪切片を用いた本薬の爪の微細構造に対する作用を検討した公表論文が提出された。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *in vitro* 試験

3.1.1.1 ヒト爪切片を用いた本薬の爪軟化作用（CTD 4.2.1.1-1）

ヒト爪切片（各群 6 標本）に本薬 0%（基剤）、5%、10%、20%及び 30%を塗布し、塗布 24 時間後の爪硬度を評価⁴⁾したところ、本薬の濃度依存的な爪硬度の低下が認められ、その効果は 20%以上の濃度でほぼ最大となった。

ヒト爪切片（各群 6 標本）に本薬 10%及び 30%を塗布し、塗布 3、6 及び 24 時間後の爪硬度を評価したところ、いずれの本薬群でも塗布 24 時間後まで時間依存的な爪硬度の低下が認められた。また、ヒト爪切片（各群 6 標本）に本薬 10%及び 30%を塗布し、塗布 24 時間後に本薬を除去した。除去 24、48、

⁴⁾ 爪硬度の指標として、爪を一定距離曲げるために必要な荷重を測定した。

72、96、120 及び 144 時間後の爪硬度を評価したところ、いずれの本薬群でも軟化した爪切片の硬度は時間依存的に回復した。

3.1.1.2 ヒト爪切片を用いた本薬の爪の微細構造に対する作用 (CTD 4.3-4 : J Control Release 2011; 156: 337-44 <参考資料>)

ヒト爪切片を本薬 10% で処置し、48 時間後の爪の細孔構造を評価した。本薬 10% 処置により、無処置の場合と比較して爪表面の細孔数及び爪切片内部の細孔体積の増加が認められた。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 薬理作用について

申請者は、本薬の薬理作用について、以下のように説明している。

爪甲の構成成分であるケラチンはシスチン含量が高い硬ケラチンの割合が大きく、ジスルフィド結合により強固な構造を形成している (Int J Pharm 2002; 236: 1-26)。本薬はスルフヒドリル基を有する化合物であり、スルフヒドリル基を有する化合物は求核置換反応によりケラチンに含まれるシスチンのジスルフィド結合を還元して開裂する (J Drug Target 2014; 22: 769-89)。

効力を裏付ける試験において、本薬のヒト爪に対する軟化作用が認められたことから、本薬は爪矯正具と併用することにより、巻き爪の矯正効果を発揮することが期待される。

機構は、申請者の説明を了承した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の吸収について、ヒト爪及び皮膚を用いた *in vitro* 透過試験において検討された (6.2.1.1 参照)。本薬の分布、代謝及び排泄について、申請者は、同一の有効成分を含有する他剤形 (吸入剤、経口剤及び注射剤) と同様であると考えた旨を説明しており、本申請に際して新たな非臨床薬物動態試験は実施されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請に際し、局所刺激性試験及びその他の毒性試験 (皮膚感作性試験、不純物の毒性試験) の成績が提出された。なお、本薬を有効成分とする吸入剤、経口剤及び注射剤が既に承認されており、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験及び生殖発生毒性試験は評価済みであることから、新たな資料は提出されていない。

5.1 局所刺激性試験

本薬のモルモットを用いた 14 日間皮膚累積刺激性試験が実施され、本薬は軽度の皮膚刺激性を有すると判断されているが (表 3)、本剤の臨床適用部位は爪甲であり、巻き爪周囲の皮膚をマスキング材で保護すること、臨床試験において本薬の皮膚刺激性による有害事象は認められなかったことから、本薬の皮膚刺激性が安全性上の懸念となる可能性は低いと考察されている。

表3 局所刺激性試験

試験系	適用局所及び試験方法	主な所見	添付資料 CTD
雄性 モルモット (Hartley)	正常皮膚又は損傷皮膚に、本薬 20%、30%、40%ゲル剤又はプラセボ 0.1 ml を 1 日 22 時間、14 日間反復閉塞塗布し、皮膚反応を Draize の判定基準に従い評価した。また、投与部位の病理組織学的検査を実施した。	本薬濃度及び投与期間依存的に軽度な皮膚刺激性が認められた。正常皮膚と損傷皮膚で皮膚反応に明確な差は認められなかった。病理組織学的検査において、本薬群で表皮肥厚及び過角化、真皮の炎症が認められた。	4.2.3.6-1

5.2 その他の毒性試験

5.2.1 皮膚感作性試験

本薬のモルモットを用いた皮膚感作性試験が実施され、本薬は弱い皮膚感作性を有すると判断されている (表 4)。

表4 皮膚感作性試験

試験系	適用局所及び試験方法	主な所見	添付資料 CTD
モルモット (Hartley)	本薬 30%、40%ゲル剤を用いて Adjuvant and Patch test 法により皮膚感作性を検討した。	本薬 30%及び 40%ゲル剤群において、惹起後 24 時間で紅斑及び浮腫が認められた。	4.2.3.7.1-1
モルモット (Hartley)	本薬 10%、20%、30%及び 40%ゲル剤を用いて Buehler 法により皮膚感作性を検討した。	本薬 10%及び 40%ゲル剤群において、惹起後 24 時間で紅斑が認められた。本薬 20%及び 30%ゲル剤群においても、惹起後 24 時間で紅斑が認められたものの、陰性対照群 (非感作群) でも同程度の皮膚反応が認められた。	4.2.3.7.1-2

5.2.2 不純物の毒性試験

製剤中において、不純物A*、不純物B*、不純物C*及び不純物D*は、ICH Q3B ガイドラインにおける安全性確認の閾値を超えて含有される不純物である。これらの不純物を含有する本薬 30%ゲル剤劣化品を用いたラット 2 週間反復経皮投与毒性試験が実施され (CTD 4.2.3.7.6-2) (表 5)、不純物を含有する劣化品に特異的な毒性は認められず、当該試験における各不純物の投与量は本剤の規格上限値におけるヒトでの投与量を 120 倍以上上回ることから、これらの不純物について安全性上の懸念は認められていないと判断されている。また、これらの不純物を含有する本薬の 10%劣化水溶液を用いた哺乳類細胞の *in vitro* 小核試験 (CTD 4.2.3.7.6-1) 及び ICH M7 ガイドライン等に基づく遺伝毒性評価が行われ、これらの不純物の遺伝毒性は陰性と判断されている。

表5 不純物に関する反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量	主な所見	添付資料 CTD
雌雄 ラット (SD)	経皮	14 日	本薬 30% ^{a)} ゲル剤劣化品又は非劣化品	劣化品：紅斑 (雌)、落屑、暗赤色斑、好中球数の高値 (雌)、βグロブリンの高値 (雌)、痂皮、びらん・潰瘍、表皮の角化亢進及び過形成、微小膿瘍、真皮の炎症性細胞浸潤、腋窩リンパ節でのリンパ球 (リンパ濾胞及び傍皮質領域)・形質細胞 (髓質) (雌) の増加、骨髓 (大腿骨及び胸骨) での顆粒球系造血細胞の増加 非劣化品：紅斑、落屑、暗赤色斑、好中球数の高値、βグロブリンの高値 (雌)、痂皮、びらん・潰瘍、表皮の角化亢進及び過形成、微小膿瘍、真皮の炎症性細胞浸潤、腋窩リンパ節でのリンパ球 (リンパ濾胞及び傍皮質領域)・形質細胞 (髓質) (雌) の増加、骨髓 (大腿骨及び胸骨) での顆粒球系造血細胞の増加	4.2.3.7.6-2

a) 1,000 mg/kg/日

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、毒性学的観点から本薬の臨床使用時において特段の懸念は認められな

いと判断した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本申請に際し評価資料として提出された臨床試験では、本薬 10%、20%及び 30%製剤が用いられ、このうち本薬 10%製剤は、申請製剤と同一処方である。

臨床試験における本薬の血漿中濃度は LC/MS/MS 法を用いて測定され、定量下限値は 0.400 µg/mL であった。また、ヒト爪及び皮膚を用いた *in vitro* 透過性試験における本薬のヒト爪及びヒト皮膚レセプター液中濃度は、いずれも LC/MS/MS 法を用いて測定され、定量下限値はそれぞれ 0.500 及び 2.50 µg/mL であった。なお、本薬は容易に酸化されるため、本薬の酸化体を還元し、本薬及び本薬酸化体を本薬として測定した。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 ヒト試料を用いた *in vitro* 試験

6.2.1.1 ヒト爪及び皮膚を用いた透過性の検討 (CTD 5.3.2.3-1)

ヒト爪、正常皮膚及び損傷皮膚に、本薬 10%、20%又は 30%を適用した際の透過性が検討された。各濃度の本薬について、ヒト爪には 1.41 g/cm²を 168 時間、ヒト正常皮膚には 1.13 g/cm²を 24 時間、ヒト損傷皮膚には 1.13 g/cm²を 12 時間適用した。

ヒト爪、正常皮膚及び損傷皮膚における適用 12 及び 24 時間後の累積透過量⁵⁾は、表 6 のとおりであった。

表 6 ヒト爪、正常皮膚及び損傷皮膚における累積透過量 (µg/cm²)

測定組織	本薬濃度	適用 12 時間後	適用 24 時間後
ヒト爪	10%	-	0 [0-0]
	20%		0 [0-2,500]
	30%		0 [0-403]
ヒト正常皮膚	10%	47.6 [0-259]	167 [45.4-1,260]
	20%	6.6 [0-181]	94.3 [12.1-1,470]
	30%	70.5 [0-378]	416 [81.3-1,670]
ヒト損傷皮膚	10%	11,100 [5,220-56,100]	-
	20%	14,300 [8,780-18,300]	
	30%	15,800 [5,850-39,900]	

中央値 [最小値-最大値]、-：測定せず

6.2.2 第 I 相皮膚安全性試験 (CTD 5.3.3.1-1：試験番号 M121101-01<20██年██月~██月>)

健康成人男性 (30 例) を対象に、本薬の皮膚安全性を検討する目的で、単施設非盲検個体内比較試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ (基剤)、本薬 10%、20%及び 30%の各パッチ並びに空パッチを、Finn Chamber を用いて上背部皮膚に閉塞貼付することとされた。貼付時間は 24 又は 48 時間とされた。

治験薬が投与された 30 例全例が皮膚安全性解析対象集団とされた。

⁵⁾ レセプター液中の本薬濃度から以下の式に基づき、各透過セルにおける累積透過量を算出した。

$$n=1 \text{ のとき } Q_{(1)} = \{V \times F_{(1)}\} / A$$

$$n \geq 2 \text{ のとき } Q_{(n)} = Q_{(n-1)} + \{V \times F_{(n)} - (V-v) \times F_{(n-1)}\} / A$$

$F_{(n)}$: n 回目試料採取時のレセプター液中本薬濃度 (µg/mL)

$Q_{(n)}$: n 回目試料採取時の累積薬物量 (µg/cm²)

V : セル内レセプター液量 (mL)

v : レセプター液補充量 (mL)

A : 有効拡散面積 (cm²)

本薬 10%、20%及び 30%を 24 又は 48 時間貼付した際の皮膚反応（総合判定）⁶⁾ 及び皮膚刺激指数（SI）⁷⁾ は、表 7 のとおりであった。

表 7 24 又は 48 時間貼付した際の皮膚反応（総合判定）及び SI

貼付時間	治験薬/ 空パッチ	皮膚反応（総合判定） 例数（30例）							SI	評価
		－	±	+	++	+++	++++	計		
24 時間	10%	14	13	3	0	0	0	30	31.7	要改良品
	20%	10	13	7	0	0	0	30	45.0	要改良品
	30%	12	14	4	0	0	0	30	36.7	要改良品
	プラセボ	30	0	0	0	0	0	30	0	安全品
	空パッチ	30	0	0	0	0	0	30	0	安全品
48 時間	10%	13	17	0	0	0	0	30	28.3	許容品
	20%	10	19	1	0	0	0	30	35.0	要改良品
	30%	8	21	1	0	0	0	30	38.3	要改良品
	プラセボ	30	0	0	0	0	0	30	0	安全品
	空パッチ	29	1	0	0	0	0	30	1.7	安全品

6.2.3 第 I/II 相試験（CTD 5.3.5.1-1：試験番号 M121101-02<20 年 月～ 月>）

20 歳以上の巻き爪患者（薬物動態評価グループ：8 例）を対象に、本薬の薬物動態が検討された。

用法・用量は、左右第 1 趾の爪には爪矯正具⁸⁾を装着後に本薬 30%を約 0.5 g 塗布、左右第 2～5 趾の爪甲全体には各爪甲の大きさに応じて本薬 30%を十分量塗布し、塗布 24 時間後に本薬を除去した。爪矯正具は 2 日間装着後に取り外した。なお、全趾の爪に塗布された本薬の量は 1.4～1.6 g であった。

本薬が投与された 8 例全例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、塗布 6 時間、24 時間（本薬除去前）及び 48 時間後の血漿中本薬濃度は、全ての測定時点において 8 例全例で定量下限値（0.400 µg/mL）未満であった。

申請者は、上記の結果に基づき、本薬の全身への移行性は低いと考えた旨を説明している。

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、薬物動態の観点から特段の問題はないと考える。なお、用法・用量の適切性については、臨床試験で規定されていた用法・用量や有効性及び安全性の結果も踏まえて、「7.R.4 用法・用量について」の項において議論する。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性の評価資料として、表 8 に示す国内臨床試験 2 試験が提出された。

⁶⁾ パッチテスト判定基準（皮膚 1977;19:210-22）に基づき、皮膚所見が 6 段階「反応なし：－、軽い紅斑：±、紅斑：＋、紅斑＋浮腫：++、紅斑＋浮腫＋丘疹/小水疱：+++、大水疱：++++」で評価された。24 時間貼付では、治験薬除去 30 分後、24 時間後及び 48 時間後の皮膚反応、48 時間貼付では、治験薬除去 30 分後及び 24 時間後の皮膚反応のうち、最も強いものを皮膚反応（総合判定）とした。

⁷⁾ 皮膚反応（総合判定）を「反応なし：0、軽い紅斑：0.5、紅斑：1、紅斑＋浮腫：2、紅斑＋浮腫＋丘疹/小水疱：3、大水疱：4」で評点し、SI＝「皮膚反応（総合判定）の評点の総和÷評価例数×100」を算出した（皮膚 1977;19:210-22）。SI<15 で安全品、15≤SI<30 で許容品、30≤SI<60 で要改良品、60≤SI で危険品と評価した（臨床医薬 2007;23:669-78）

⁸⁾ 本剤の臨床試験では、巻き爪マイスター（一般医療機器）が用いられた。

表 8 有効性及び安全性に関する臨床試験の概略

相	試験番号	対象	試験デザイン	評価期間	群及び例数
I/II	M121101-02	巻き爪患者 (20歳以上)	無作為化 評価者盲検 プラセボ対照 並行群間比較	有効性：1週間 安全性：2週間	プラセボ群 17例 本薬 10%群 18例 本薬 20%群 18例 本薬 30%群 17例 薬物動態評価グループ (本薬 30%) 8例
III	M121101-03	巻き爪患者 (12歳以上)	無作為化 評価者盲検 プラセボ対照 並行群間比較	主要評価：1週間 総観察期間：最長 17週間	プラセボ群 39例 本薬 10%群 40例

臨床試験の有効性評価に用いられた「遠位爪幅狭小化率」の定義は、図1のとおりとされた。

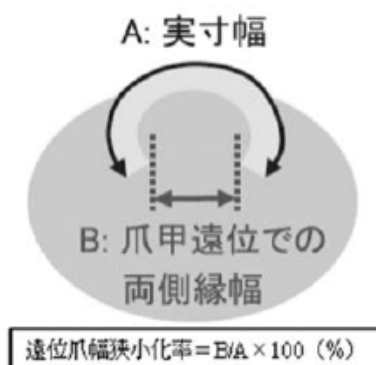


図 1 遠位爪幅狭小化率

7.1 第 I/II 相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : 試験番号 M121101-02 <20 年 月 ~ 20 年 月 >)

巻き爪患者 (表 9) (目標症例数 60 例 (各群 15 例)、薬物動態評価グループ 8 例) を対象に、本薬の用量、有効性、安全性及び薬物動態を検討する目的で、無作為化評価者盲検プラセボ対照並行群間比較試験が国内 1 施設で実施された。

薬物動態の結果については、6.2.3 参照。

表 9 主な選択基準・除外基準

<p><主な選択基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 20 歳以上 ・ 左右いずれか片側の第 1 趾の巻き爪の遠位爪幅狭小化率 (図 1) が 20% 以上 50% 以下 (左右両側の第 1 趾が「遠位爪幅狭小化率が 20% 以上 50% 以下」を満たしている場合は、遠位爪幅狭小化率がより小さい方を評価対象とする) * 薬物動態評価グループ：左右両側の第 1 趾が爪矯正具の治療対象となる巻き爪であること (左右いずれか片側の第 1 趾の巻き爪は、遠位爪幅狭小化率が 20% 以上 50% 以下であること) <p><主な除外基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 治験薬を塗布する爪に陥入爪、爪白癬、爪乾癬、鉤弯症、厚硬爪甲を合併 ・ 爪矯正具の装着が適さない形状の爪 ・ 爪矯正具を装着する爪の甲の厚さが 1 mm 未満 ・ 爪矯正具を装着する爪の脆弱化 (爪のひび割れや破損を引き起こす可能性がある状態) ・ 治験薬を塗布する爪周囲の皮膚に安全性評価に影響を及ぼすと治験責任 (分担) 医師が判断した合併症又は異常所見 (湿疹・皮膚炎、色素異常、傷、傷跡等) がある

用法・用量は、左右いずれか片側の第 1 趾の巻き爪に爪矯正具⁸⁾を装着後、プラセボ、本薬 10%、20% 又は 30% のいずれかを第 1 趾の爪甲全体に約 0.5 g 塗布し、被覆材で被覆し、24 時間後に洗浄除去するとされた。また、爪矯正具は 7 日後 (第 8 日) に取り外すこととされた。

無作為化された 70 例 (プラセボ群 17 例、本薬 10% 群 18 例、本薬 20% 群 18 例、本薬 30% 群 17 例) 全例に治験薬が投与された。70 例全例が FAS とされ、主な有効性解析対象集団とされた。中止例は 12 例 (プラセボ群 3 例、本薬 10% 群 5 例、本薬 20% 群 1 例、本薬 30% 群 3 例) であり、中止理由は「爪矯

正具外れ」9例（プラセボ群2例、本薬10%群4例、本薬20%群1例、本薬30%群2例）、「有害事象又は不具合」2例（プラセボ群1例、本薬30%群1例）、「被験者不来院」1例（本薬10%群）であった。

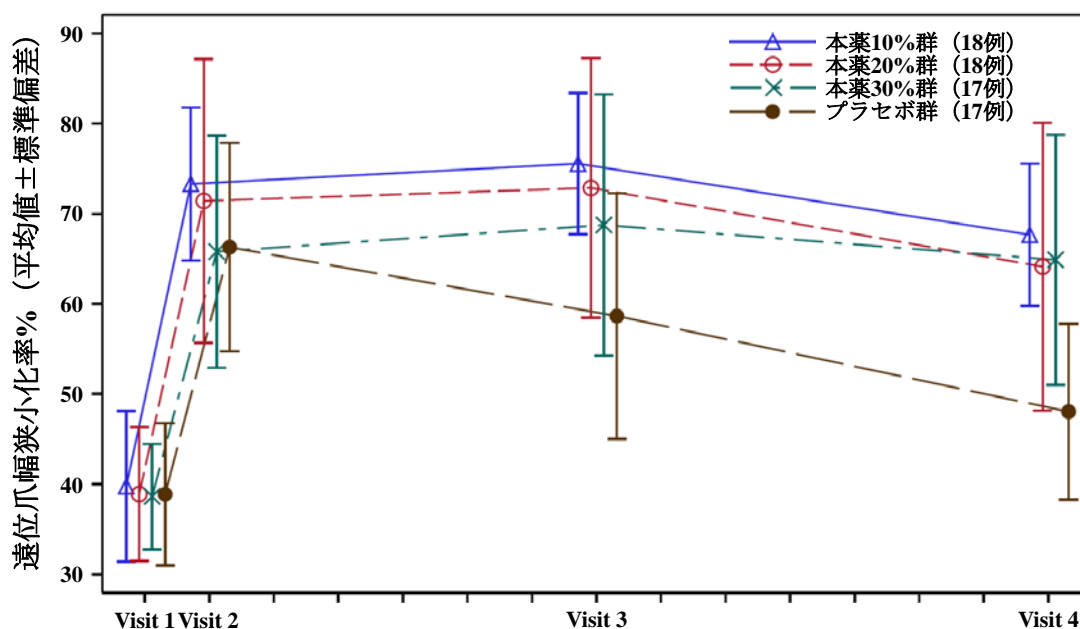
FAS 70例と薬物動態評価グループの8例を合わせた計78例（プラセボ群17例、本薬10%群18例、本薬20%群18例、本薬30%群25例）が安全性解析対象集団とされた。薬物動態評価グループの1例は爪矯正具外れにより治験を中止した。

有効性について、FASにおける遠位爪幅狭小化率の推移は表10及び図2のとおりであった。

表10 遠位爪幅狭小化率%（平均値±標準偏差）の推移（FAS）

	Visit 1（第1日）	Visit 2（第2日）	Visit 3（第8日）	Visit 4（第15日）
プラセボ群（17例）	38.9±7.9（17例）	66.3±11.6（17例）	58.7±13.6（17例）	48.0±9.8（14例）
本薬10%群（18例）	39.8±8.4（18例）	73.3±8.5（18例）	75.6±7.9（16例）	67.7±7.9（13例）
本薬20%群（18例）	38.9±7.4（18例）	71.4±15.8（18例）	72.9±14.4（18例）	64.1±16.0（16例）
本薬30%群（17例）	38.6±5.9（17例）	65.8±12.9（16例）	68.8±14.5（15例）	64.9±13.9（14例）

Visit 1（第1日）：治験薬塗布前、Visit 2（第2日）：治験薬塗布後24時間・治験薬除去後、Visit 3（第8日）：爪矯正具取り外し後、Visit 4（第15日）：爪矯正具取り外し7日後



欠測値は補完せず

Visit 1（第1日）：治験薬塗布前、Visit 2（第2日）：治験薬塗布後24時間・治験薬除去後、Visit 3（第8日）：爪矯正具取り外し後、Visit 4（第15日）：爪矯正具取り外し7日後

図2 遠位爪幅狭小化率%（平均値±標準偏差）の推移（FAS）

安全性について、有害事象はプラセボ群5.9%（1/17例）、本薬10%群16.7%（3/18例）、本薬20%群27.8%（5/18例）、本薬30%群28.0%（7/25例）に認められ、重症度はすべて軽度であった。治験薬と因果関係ありの有害事象は、プラセボ群では認められず、本薬10%群5.6%（1/18例）、本薬20%群16.7%（3/18例）、本薬30%群8.0%（2/25例）に認められた。爪矯正具と因果関係ありの有害事象は、プラセボ群5.9%（1/17例）、本薬10%群5.6%（1/18例）、本薬20%群16.7%（3/18例）、本薬30%群20.0%（5/25例）に認められた。いずれかの群で複数例に認められた有害事象は、本薬20%群の爪床出血（2例）のみであり、治験薬及び爪矯正具との因果関係はいずれもありとされた。

死亡例は認められず、重篤な有害事象は本薬10%群1例（子宮平滑筋腫）に認められたが、治験薬及び爪矯正具との因果関係はなしとされた。爪矯正具の取り外しが必要とされた有害事象は、プラセボ群1例（爪破損）、本薬30%群1例（爪破損）に認められた。

7.2 第III相試験 (CTD 5.3.5.1-2: 試験番号 M121101-03 <20■■年■■月~20■■年■■月>)

巻き爪患者 (表 11) (目標症例数 60 例⁹⁾ (各群 30 例)) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化評価者盲検プラセボ対照並行群間比較試験が国内 6 施設で実施された。

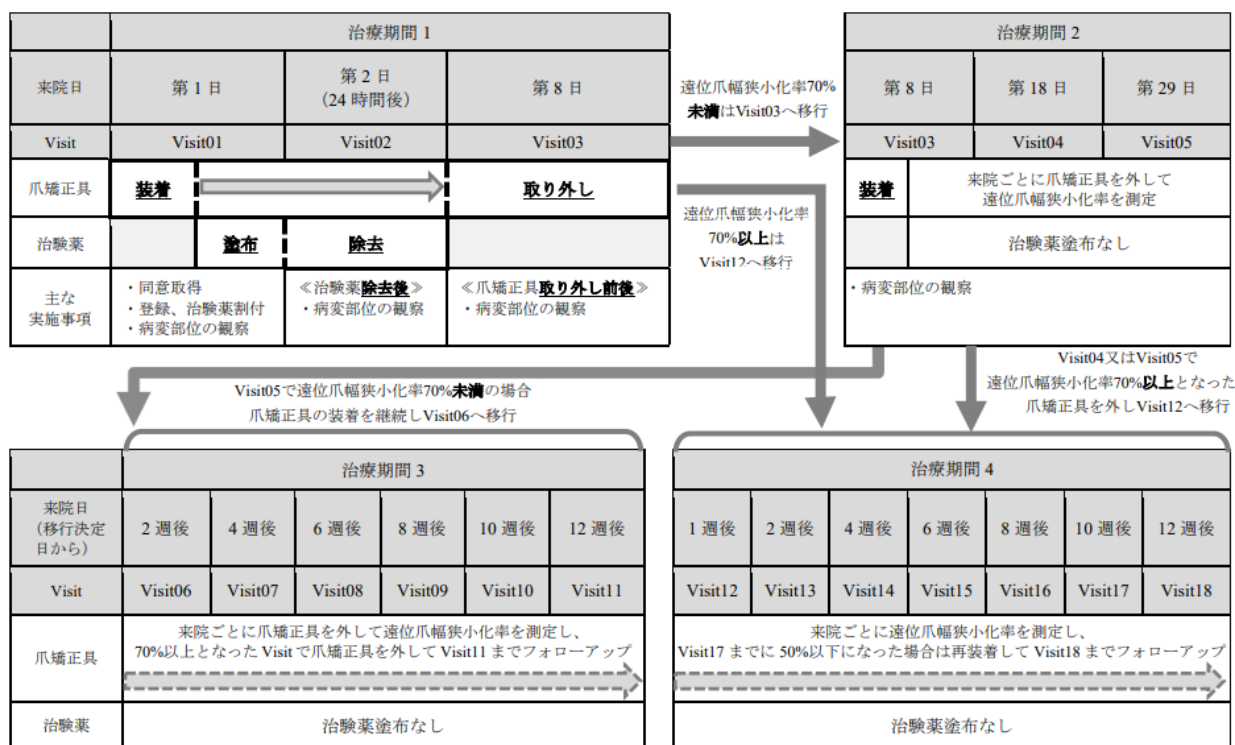
表 11 主な選択基準・除外基準

<p><主な選択基準></p> <ul style="list-style-type: none">・12歳以上・左右いずれか片側の第1趾の巻き爪の遠位爪幅狭小化率 (図1) が20%以上50%以下 (左右両側の第1趾が「遠位爪幅狭小化率が20%以上50%以下」を満たしている場合は、遠位爪幅狭小化率がより小さい方を評価対象とする) <p><主な除外基準></p> <ul style="list-style-type: none">・治験薬を塗布する爪に陥入爪、爪白癬、爪乾癬、鉤弯症、厚硬爪甲を合併・爪矯正具の装着が適さない形状の爪・爪矯正具を装着する爪の甲の厚さが1mm未満・爪矯正具を装着する爪の脆弱化 (爪のひび割れや破損を引き起こす可能性がある状態)・評価対象の巻き爪周囲の皮膚に安全性評価に影響を及ぼすと治験責任 (分担) 医師が判断した合併症又は異常所見 (湿疹・皮膚炎、色素異常、傷、傷跡等) がある
--

用法・用量は、評価対象の第1趾の巻き爪に爪矯正具⁸⁾を装着後、プラセボ又は本薬10%のいずれかを第1趾の爪甲全体に約0.5g塗布し、被覆材で被覆し、24時間後に洗浄除去するとされた。また、爪矯正具は7日後 (第8日) に取り外すとされた (治療期間1)。

なお、治療期間1を完了した被験者は、第8日の遠位爪幅狭小化率によって、治療期間2~4に移行し、フォローアップを行うこととされた (図3)。

⁹⁾ 症例数60例 (本薬10%群とプラセボ群の割付比率1:1) で、第8日における遠位爪幅狭小化率70%達成割合を本薬10%群で60%、プラセボ群で20%と仮定した場合の検出力は、有意水準両側5%のもとでピアソンのカイ二乗検定を適用したとき90%となる。



- ・治療期間 1：第 8 日まで
第 8 日の遠位爪幅狭小化率
70%以上：爪矯正具は再装着せず「治療期間 4」に移行（プラセボ群 10 例及び本薬 10%群 18 例）
70%未満：爪矯正具を再装着し「治療期間 2」に移行（プラセボ群 23 例及び本薬 10%群 17 例）
- ・治療期間 2
遠位爪幅狭小化率が 70%以上になった場合は爪矯正具を外し「治療期間 4」に移行（プラセボ群 9 例及び本薬 10%群 14 例）
遠位爪幅狭小化率が 70%未満の場合は爪矯正具の装着を継続し「治療期間 3」に移行（プラセボ群 13 例及び本薬 10%群 3 例）
- ・治療期間 3：遠位爪幅狭小化率が 70%以上になった時点で爪矯正具を外す
- ・治療期間 4：遠位爪幅狭小化率が 50%以下になった場合は爪矯正具を再装着する

図 3 第 III 相試験の構成

無作為化された 80 例のうち、治験薬の投与前に中止された本薬 10%群の 1 例を除いた 79 例（プラセボ群 39 例、本薬 10%群 40 例）に治験薬が投与された。治験薬を投与された全例が FAS とされ、FAS が安全性解析対象集団及び主な有効性解析対象集団とされた。治験薬投与後からの治験期間中の中止例は 19 例（プラセボ群 13 例、本薬 10%群 6 例）であり、中止理由は「有害事象」9 例（プラセボ群 8 例、本薬 10%群 1 例）、「爪矯正具外れ」9 例（プラセボ群 4 例、本薬 10%群 5 例）、「被験者の希望」1 例（プラセボ群）であった。

有効性について、主要評価項目である第 8 日における遠位爪幅狭小化率 70%達成割合は表 12 のとおりであり、本薬 10%群とプラセボ群との間に統計学的有意差が認められた（ $p=0.0439$ 、ピアソンのカイ二乗検定、有意水準両側 5%）。

表 12 第 III 相試験の主要評価項目の結果 (FAS)

遠位爪幅狭小化率	プラセボ群 (39 例)	本薬 10%群 (40 例)
ベースライン (平均値±標準偏差)	40.2±7.1 (39 例)	40.2±6.7 (40 例)
第 8 日 (平均値±標準偏差)	61.9±10.7 (35 例)	70.0±12.0 (38 例)
第 8 日の 70%達成割合 ^{a)} (例数)	25.6% (10 例)	47.5% (19 例)
群間差 [95%信頼区間] ^{b)}	21.9 [0.6, 43.1] %	
p 値 ^{c)}	0.0439	

a) 欠測はノンレスポンスとして補完された。欠測は、プラセボ群 4/39 例、本薬 10%群 2/40 例であり、欠測の理由はすべて爪矯正具外れによる中止であった。

b) Farrington-Manning 法

c) ピアソンのカイ二乗検定、有意水準両側 5%

安全性について、有害事象はプラセボ群 56.4% (22/39 例)、本薬 10%群 37.5% (15/40 例) に認められた。治験薬と因果関係ありの有害事象はプラセボ群 15.4% (6/39 例) に認められ、本薬 10%群では認められなかった。爪矯正具と因果関係ありの有害事象は、プラセボ群 38.5% (15/39 例)、本薬 10%群 15.0% (6/40 例) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に発現した有害事象は、表 13 のとおりであった。

表 13 いずれかの群で 2 例以上に発現した有害事象 (安全性解析対象集団)

	有害事象		治験薬と因果関係あり		爪矯正具と因果関係あり	
	プラセボ群 (39 例)	本薬 10%群 (40 例)	プラセボ群 (39 例)	本薬 10%群 (40 例)	プラセボ群 (39 例)	本薬 10%群 (40 例)
全事象	56.4 (22)	37.5 (15)	15.4 (6)	0	38.5 (15)	15.0 (6)
適用部位亀裂	0	7.5 (3)	0	0	0	2.5 (1)
爪破損	23.1 (9)	5.0 (2)	2.6 (1)	0	20.5 (8)	0
適用部位損傷	5.1 (2)	5.0 (2)	2.6 (1)	0	5.1 (2)	5.0 (2)
爪囲炎	2.6 (1)	5.0 (2)	2.6 (1)	0	2.6 (1)	0
適用部位疼痛	0	5.0 (2)	0	0	0	5.0 (2)
疼痛	7.7 (3)	0	7.7 (3)	0	7.7 (3)	0
上咽頭炎	5.1 (2)	0	0	0	0	0

MedDRA/J ver.23.0 発現割合% (例数)

死亡例は認められず、重篤な有害事象は本薬 10%群で 1 例 (乳癌) 認められたが、治験薬及び爪矯正具との因果関係はなしとされた。爪矯正具の取り外しが必要とされた有害事象はプラセボ群 23.1% (9/39 例: 爪破損 8 例、適用部位損傷 1 例) に認められたが、本薬 10%群では認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

機構は、7.R.1.1~7.R.1.3 の検討結果から、爪矯正具との併用による巻き爪の矯正における本剤の有効性は示されたと考える。

7.R.1.1 試験デザインと主な結果について

申請者は、第 III 相試験の試験デザインと本剤の有効性について、以下のように説明している。

巻き爪は爪甲の両側縁が内側に向かって過度に彎曲した状態であり、多くは第 1 趾に生じる。治療法には外科的治療と保存的治療があり、陥入症状を伴う場合には外科的に爪母を部分的に除去することもあるが、侵襲性が高いことや術後の爪の変形等の問題があるため、外科的治療が選択されるケースは少ない。保存的治療は、ワイヤ等の爪矯正具により爪甲の彎曲を矯正する方法で、通常 4~8 週間爪矯正具を装着するが、彎曲の改善が不十分な場合は 3~6 カ月間の装着を要する場合もある。本剤は爪を軟化する作用を有することから、爪矯正具と併用することで、比較的短期間で巻き爪が改善することが期待される。このような背景と第 I/II 相試験の結果を踏まえ、第 III 相試験を以下のように計画した。

対象は、第 1 趾に爪矯正具が装着可能な一定以上の巻き爪を有する患者 (表 11) とした。対象患者の選択基準及び有効性評価指標には、巻き爪の程度を客観的に数値化できる遠位爪幅狭小化率 (図 1) を用いた。第 1 趾の遠位爪幅狭小化率の平均値 (最小値~最大値) は、正常爪では 80.5% (73%~89%)、巻き爪では 32.4% (0%~50%) であるとの報告 (日皮会誌 2016; 126: 2275-80) を参考に、対象は第 1 趾の巻き爪の遠位爪幅狭小化率が 20%以上 50%以下の患者とした。

主要評価項目は、第 I/II 相試験において遠位爪幅狭小化率が 70%以上と判定された被験者では、「過度の彎曲が認められ、矯正治療を行った方がよい」と判断¹⁰⁾された例は認められなかったこと、第 8 日に遠位爪幅狭小化率が 70%以上であった被験者の 79.4% (27/34 例) で巻き爪が整復していると判断されたこと、また、正常爪の遠位爪幅狭小化率は 73%~89%であるとの報告も踏まえ、第 8 日の遠位爪幅狭小化率 70%達成割合とした。

なお、本剤とプラセボの間では識別不能性が確保できず二重盲検試験の実施は困難であったため、第 I/II 相試験及び第 III 相試験では、治験薬塗布担当者及び被験者を除くすべての関係者に対し盲検性を維持する評価者盲検試験として実施した。

第 III 相試験の主要評価項目の結果は表 12 のとおりであり、本薬 10%群とプラセボ群の間に統計学的有意差が認められた。

機構は、以下のように考える。

本薬は、爪を軟化させることで、爪矯正具による巻き爪の改善効果が早期に認められることを期待して使用されることを踏まえると、第 III 相試験は爪矯正具を装着する巻き爪の患者を対象としたこと、主要評価項目を正常爪の情報も参考に遠位爪幅狭小化率 70%達成割合としたこと、評価時期を第 8 日としたことに問題はない。また、本剤とプラセボの識別性から評価者盲検としたことはやむを得ず、主要評価項目とした遠位爪幅狭小化率は客観性がある指標であり、評価者盲検を維持する対策も講じられていたことから、主要評価に問題となるバイアスが生じた懸念は低い。

第 III 相試験において、主要評価項目である第 8 日の遠位爪幅狭小化率 70%達成割合について、本薬 10%群とプラセボ群との間に統計学的有意差が認められたことを確認した。

7.R.1.2 爪の状態別の有効性

申請者は、ベースラインの爪の状態別の有効性について、以下のように説明している。

第 8 日の遠位爪幅狭小化率 70%達成割合について、ベースラインの遠位爪幅狭小化率別と、巻き爪の厚さ別の結果は表 14 のとおりであった。遠位爪幅狭小化率 70%達成割合は、遠位爪幅狭小化率 40%未満の集団では 40%以上の集団に比べ、また爪の厚さが 1.4 mm 以上の集団では 1.4 mm 未満の集団に比べて低いものの、いずれの集団でも本薬 10%群の方がプラセボ群よりも高い傾向が認められた。

表 14 背景別の第 8 日の遠位爪幅狭小化率 70%達成割合 (FAS)

	ベースラインの状態	プラセボ群 (39 例)	本薬 10%群 (40 例)
遠位爪幅狭小化率	40%以上	35.0% (7/20 例)	60.9% (14/23 例)
	40%未満	15.8% (3/19 例)	29.4% (5/17 例)
爪の厚さ	1.4 mm 未満	33.3% (7/21 例)	60.0% (9/15 例)
	1.4 mm 以上	16.7% (3/18 例)	40.0% (10/25 例)

機構は、遠位爪幅狭小化率 70%達成割合について、巻き爪の程度によらず、本薬 10%群はプラセボ群よりも高い傾向であったことを確認した。

¹⁰⁾ 国内第 I/II 相試験では、巻き爪の整復を以下の 3 段階で評価した。

- ・過度の彎曲は認められず、整復している。
- ・過度の彎曲が少し認められ、整復していない。矯正治療は行っても行わなくてもよい。
- ・過度の彎曲が認められ、矯正治療を行った方がよい。

7.R.1.3 治療期間 2～4 について

第 III 相試験は治療期間 1～4 で構成されており（図 3）、治療期間 2～4 の結果については、以下のとおりであった。

第 8 日に遠位爪幅狭小化率が 70%以上となり、爪矯正具を再装着せずに治療期間 4 に移行した被験者はプラセボ群 10/39 例、本薬 10%群 18/40 例¹¹⁾であり、治療期間 4（12 週間）の間に遠位爪幅狭小化率が 50%以下となった割合はプラセボ群 60.0%（6/10 例）、本薬 10%群 11.1%（2/18 例）であった。

第 8 日の遠位爪幅狭小化率が 70%未満で治療期間 2 に移行した被験者は、プラセボ群 23 例、本薬 10%群 17 例であった。治療期間 2 に移行した被験者のうち、第 29 日までに遠位爪幅狭小化率が 70%以上となった被験者はプラセボ群 9/23 例、本薬 10%群 14/17 例であり、これらの被験者は治療期間 4 に移行した。治療期間 4 に移行して 12 週間後（Visit 18）の遠位爪幅狭小化率の平均値はプラセボ群 58.4%（9 例）、本薬 10%群 58.8%（13 例）であった。また、治療期間 2 に移行した被験者のうち、第 29 日時点で遠位爪幅狭小化率が 70%に到達せず、治療期間 3 へ移行した被験者は、プラセボ群 13/23 例、本薬 10%群 3/17 例であった。治療期間 3 に移行した 12 週間後（Visit 11）の遠位爪幅狭小化率の平均値はプラセボ群 57.5%（10 例）、本薬 10%群 60.1%（3 例）であった。

治療期間 4 に移行した被験者の合計はプラセボ群 19/39 例、本薬 10%群 32/40 例であり、治療期間 4 の間に遠位爪幅狭小化率が 50%以下となった被験者はプラセボ群 11/19 例、本薬 10%群 4/32 例であった。

機構は、第 8 日に遠位爪幅狭小化率が 70%以上となり爪矯正具を再装着しなかった被験者（治療期間 4 に移行した被験者）は本薬 10%群の方がプラセボ群より多い傾向があり、これらの被験者において巻き爪が悪化した（遠位爪幅狭小化率 50%以下となった）割合は本薬 10%群の方がプラセボ群より低い傾向があることを確認した。なお、遠位爪幅狭小化率が第 8 日に 70%に到達しなかった被験者のうち、第 29 日までに遠位爪幅狭小化率が 70%以上となった被験者（治療期間 2 から 4 に移行）や、第 8 日及び第 29 日に 70%に到達しなかった被験者（治療期間 2 から 3 に移行）では、遠位爪幅狭小化率は本薬 10%群とプラセボ群で同程度であった。

7.R.2 安全性について

申請者は、本薬の安全性について以下のように説明した。

第 I/II 相試験及び第 III 相試験の有害事象の発現状況は表 15 のとおりであった。第 I/II 相試験では、本薬群はプラセボ群よりも有害事象の発現割合が高く、本薬 20%群及び 30%群は 10%群よりも高かったが、重篤な有害事象（子宮平滑筋腫）を除き、重症度はすべて軽度であった。第 III 相試験では、有害事象の発現割合は本薬 10%群よりプラセボ群の方が高く、爪矯正具の取り外しを必要とした有害事象は、プラセボ群のみで認められた。

¹¹⁾ 第 8 日に遠位爪幅狭小化率が 70%以上となった被験者は本薬 10%群では 19 例であったが、1 例は中止基準（治療期間 1 に爪矯正具が外れた）に該当し、治療期間 4 に移行しなかった。

表 15 第 I/II 相試験及び第 III 相試験の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	第 I/II 相試験				第 III 相試験	
	プラセボ群 (17 例)	本薬 10%群 (18 例)	本薬 20%群 (18 例)	本薬 30%群 (25 例)	プラセボ群 (39 例)	本薬 10%群 (40 例)
有害事象	5.9 (1)	16.7 (3)	27.8 (5)	28.0 (7)	56.4 (22)	37.5 (15)
治験薬と因果関係ありの有害事象	0	5.6 (1)	16.7 (3)	8.0 (2)	15.4 (6)	0
重篤な有害事象	0	5.6 (1)	0	0	0	2.5 (1)
治験薬と因果関係ありの 重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0
爪周囲の炎症	0	5.6 (1)	0	0	2.6 (1)	5.0 (2)
爪矯正具の取外しを 必要とした有害事象	5.9 (1)	0	0	4.0 (1)	23.1 (9)	0

第 I/II 相試験：MedDRA/J Ver.22.0、第 III 相試験：MedDRA/J Ver.23.0、発現割合%（例数）

塗布部位又は塗布部位周囲に発現した有害事象は表 16 のとおりであった。第 I/II 相試験では、塗布部位又は塗布部位周囲に発現した有害事象は本薬群でプラセボ群よりも発現割合が高く、特に本薬 20%群及び 30%群は 10%群よりも高かったが、重症度はすべて軽度であった。第 III 相試験では、本薬 10%群では適用部位の亀裂等が、プラセボ群では爪破損等が多く認められたが、塗布部位又は塗布部位周囲に発現した有害事象全体では、本薬 10%群はプラセボ群よりも発現割合は低く、重症度はすべて軽度であった。

表 16 第 I/II 相試験及び第 III 相試験の塗布部位又は周囲の有害事象（安全性解析対象集団）

	第 I/II 相試験				第 III 相試験	
	プラセボ群 (17 例)	本薬 10%群 (18 例)	本薬 20%群 (18 例)	本薬 30%群 (25 例)	プラセボ群 (39 例)	本薬 10%群 (40 例)
塗布部位又は周囲の有害事象	5.9 (1)	11.1 (2)	27.8 (5)	28.0 (7)	33.3 (13)	27.5 (11)
治験薬と因果関係ありの塗布 部位又は周囲の有害事象	0	5.6 (1)	16.7 (3)	8.0 (2)	7.7 (3)	0
塗布部位又は周囲の有害事象の事象名						
一般・全身障害および投与部 位の状態	0	0	11.1 (2)	12.0 (3)	7.7 (3)	20.0 (8)
適用部位亀裂	0	0	0	4.0 (1)	0	7.5 (3)
適用部位損傷	0	0	5.6 (1)	4.0 (1)	5.1 (2)	5.0 (2)
適用部位疼痛	0	0	0	0	0	5.0 (2)
医療機器による疼痛	0	0	5.6 (1)	4.0 (1)	2.6 (1)	2.5 (1)
皮膚および皮下組織障害	5.9 (1)	11.1 (2)	22.2 (4)	12.0 (3)	25.6 (10)	7.5 (3)
爪破損	5.9 (1)	0	5.6 (1)	4.0 (1)	23.1 (9)	5.0 (2)
皮膚疼痛	0	5.6 (1)	5.6 (1)	4.0 (1)	2.6 (1)	2.5 (1)
爪甲剥離	0	0	0	0	2.6 (1)	0
皮膚出血	0	0	5.6 (1)	4.0 (1)	0	0
嵌入爪	0	0	0	4.0 (1)	0	0
爪床出血	0	0	11.1 (2)	0	0	0
紅斑	0	5.6 (1)	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	0	0	0	4.0 (1)	2.6 (1)	5.0 (2)
爪囲炎	0	0	0	0	2.6 (1)	5.0 (2)
毛包炎	0	0	0	4.0 (1)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	2.6 (1)	0
外傷性血種	0	0	0	0	2.6 (1)	0

第 I/II 相試験：MedDRA/J Ver.22.0、第 III 相試験：MedDRA/J Ver.23.0、発現割合%（例数）

機構は、第 III 相試験におけるすべての有害事象及び塗布部位又は塗布部位周囲に発現した有害事象の発現状況について、本薬 10%群でプラセボ群と比べて臨床的に問題となるような傾向は認められず、本薬の安全性は許容可能と考える。

7.R.3 効能・効果について

申請者は、本薬の効能・効果について、以下のように説明している。

第 III 相試験の結果、第 8 日の遠位爪幅狭小化率 70%達成割合は本薬群で有意に高く、本薬による早期の矯正効果が示された。また、第 8 日に遠位爪幅狭小化率が 70%以上となった被験者は爪矯正具を取

り外したが、その後 12 週間以内に巻き爪が悪化（遠位爪幅狭小化率が 50%以下）した被験者は、プラセボ群 60.0%（6/10 例）に対し本薬 10%群 11.1%（2/18 例）であり、本薬 10%群では矯正効果が維持された被験者が多かった。早期の矯正効果は、本薬が爪のジスルフィド結合を開裂する作用機序に基づくものであり、矯正された爪でジスルフィド結合が再架橋することにより矯正効果が維持される。この効果は爪矯正具だけでは達成できないことから、本薬は爪矯正具との併用は必須ではあるものの、爪矯正具の効果を補助する位置付けではないと考える。したがって、本薬の効能・効果は「爪矯正具との併用による巻き爪の矯正」とした。なお、本薬単独では巻き爪を矯正する効果はないことから、医療機器である爪矯正具と併用する必要があることは、添付文書の効能・効果に関連する注意に記載する。

機構は、以下のように考える。

第 III 相試験において、第 8 日の遠位爪幅狭小化率 70%達成割合は、プラセボ群 25.6%に対し、本薬 10%群 47.5%と高く、第 8 日に爪矯正具を外した被験者も本薬 10%群の方が多かった。また、爪矯正具を外した後に巻き爪が悪化（遠位爪幅狭小化率 50%以下）した割合は、本薬 10%群の方がプラセボ群より低い傾向であった。一方で、遠位爪幅狭小化率が第 8 日に 70%に到達しなかった被験者や、第 29 日でも 70%に到達しなかった被験者では、遠位爪幅狭小化率の変化は本薬 10%群とプラセボ群で同程度であった（7.R.1.3 参照）。

本薬は、爪矯正具の効果の早期発現及び効果の持続に寄与すると考えられるが、本薬単独で巻き爪を矯正する効果はないことから、本薬は爪矯正具による巻き爪の矯正効果を補助する目的で使用される薬剤である。したがって、本薬の効能・効果は「巻き爪矯正の補助」とし、添付文書の効能・効果に関連する注意に、爪矯正具と併用する旨、併用する爪矯正具の添付文書を参照する旨を記載することが妥当である。また、爪周囲の炎症の有無、爪の状態を確認し、本剤の使用の可否を慎重に判断する旨を注意喚起することが妥当である。

7.R.4 用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

塗布時間（本薬を洗浄除去するまでの時間）について、*in vitro* での検討において、本薬 10%及び 30%は、塗布 24 時間後まで時間依存的な爪硬度の低下作用を示した（3.1.1.1 参照）ことから、塗布時間は 24 時間とした。なお、24 時間以上塗布した場合でも、全身への移行性は低いと考えられる（6.2.3 参照）。また、爪周囲の皮膚の安全性について、第 I 相皮膚安全性試験（M121101-01 試験）において本薬は皮膚刺激性を示したものの、塗布時間を 24 時間とした場合と比較して、48 時間とした場合に皮膚刺激性の増強は認められず（6.2.2 参照）、24 時間以上塗布することでリスクが上昇する懸念はないと考える。

推奨濃度については、ヒト爪切片を用いた *in vitro* での検討の結果、本薬 5%、10%、20%及び 30%は、濃度依存的な爪硬度の低下作用を示し、その効果は 20%以上ではほぼ最大となった（3.1.1.1 参照）ことから、第 I/II 相試験では、10%、20%及び 30%を検討することとした。第 I/II 相試験の結果、遠位爪幅狭小化率はいずれの濃度もプラセボ群と比較して高かったが、濃度との相関は認められなかった（表 10 及び図 2）。また、安全性について、塗布部位又は塗布部位周囲に発現した有害事象の発現割合は、本薬 10%群が最も低かった（表 16）。以上より、本薬の推奨濃度は 10%であると考え、第 III 相試験の本薬の濃度は 10%とした。また、塗布量は、第 1 趾の爪甲全体に塗り広げる十分な量として、約 0.5 g とした。

第 III 相試験の結果、本薬の有効性及び安全性が確認されたことから、本薬の用法・用量は第 III 相試験に準じ「巻き爪に爪矯正具を装着後、爪甲全体に適量を塗布し、約 24 時間後に水又は湯で洗い流す。」

と設定した。なお、第 I 相皮膚安全性試験 (M121101-01 試験) において本薬は皮膚刺激性を示したことを踏まえ (6.2.2 参照)、第 III 相試験では、本薬が巻き爪周囲の皮膚へ付着しないよう爪周囲を被覆保護し、本薬塗布後は不織布で爪甲を含む第 1 趾全体を覆うように被覆材を貼付したことから、本薬を塗布する際に注意すべき点については、添付文書及び資材で情報提供する予定である。

機構は、以下のように考える。

第 III 相試験の結果、本薬の有効性及び安全性が確認されたことから、本薬の用法・用量を第 III 相試験の用法・用量に準じて「巻き爪に爪矯正具を装着後、爪甲全体に適量を塗布し、約 24 時間後に水又は湯で洗い流す。」と設定することは問題ない。

本薬の塗布量について、第 III 相試験では約 0.5 g とされたが、爪の大きさにより適切な塗布量が異なると考えられることから、用法・用量は申請どおり適量を塗布とすることは問題ない。また、臨床試験で実施されていた爪周囲の保護や塗布後の爪の被覆を添付文書で注意喚起するとともに、本薬の適切な塗布量を含む具体的な塗布方法について、資材で具体的に情報提供する必要がある。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

機構は、本剤は爪甲局所に塗布することから全身曝露の懸念は低く (6.2.3 参照)、臨床試験において安全性が懸念される事象は認められなかったことを踏まえると、医薬品リスク管理計画を策定して安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定する必要性は低いと考える。したがって、製造販売後調査等の追加の安全性監視活動を実施する必要はなく、通常的安全性監視活動として情報収集を行うことで差し支えないと考える。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (CTD 5.3.5.1-2) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の巻き爪に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は巻き爪における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考えられる。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和5年2月7日

申請品目

[販売名] リネイルゲル 10%
[一般名] アセチルシステイン
[申請者] マルホ株式会社
[申請年月日] 令和4年4月27日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成20年12月25日付け 20達第8号）の規定により、指名した。

1.1 有効性及び安全性について

専門協議において、審査報告(1)に記載した「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.2 効能・効果について

専門協議において、本薬の単独使用では巻き爪を矯正する効果は期待できないことから、効能・効果を「巻き爪矯正の補助」とすることは適切であるとの意見が専門委員から出され、審査報告(1)に記載した「7.R.3 効能・効果について」に関する機構の判断は支持された。また、専門委員から以下のような意見も出された。

- 爪矯正具の中には、固定のために UV レジンや接着剤を使用するものがあるため、これらが使用された爪に本剤を塗布した際に問題（レジンや接着剤の変性等）が生じないか、情報提供が必要と考える。

申請者は、接着剤等を使用して爪矯正具を固定する場合の本剤塗布の影響について、以下のように説明している。

本剤との併用が想定される、医療機器である爪矯正具の電子添文では、接着剤や粘着テープを用いた爪矯正具の固定方法を規定しているものがある。しかしながら、爪矯正具を固定する素材（接着剤等）に対する本剤の影響の有無は確認していないため、添付文書の適用上の注意の項において、爪矯正具の固定方法に注意する旨を注意喚起することとする。

機構は、申請者の回答を了承し、効能・効果及び効能・効果に関連する注意を以下のように設定することが適切と判断した。

[効能・効果]

巻き爪矯正の補助

[効能・効果に関連する注意]

- ・ 本剤は、医療機器である爪矯正具と併用すること。また、併用する爪矯正具の使用方法は、当該医療機器の電子添文を参照すること。
- ・ 本剤は皮膚刺激性を有するため、爪周囲の炎症の有無を確認し、本剤の使用の可否を慎重に判断すること。
- ・ 脆弱化した爪は破損のおそれがあるため、爪の状態を確認し、本剤の使用の可否を慎重に判断すること。

1.3 用法・用量について

専門協議において、審査報告(1)に記載した「7.R.4 用法・用量について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、用法・用量及び用法・用量に関連する注意を以下のように設定することが適切と判断した。

[用法・用量]

巻き爪に爪矯正具を装着後、爪甲全体に適量を塗布し、約 24 時間後に水又は湯で洗い流す。

[用法・用量に関連する注意]

本剤は皮膚刺激性を有するため、塗布部周囲の皮膚等に付着しないよう、テープ等を使用し皮膚を保護すること。

1.4 製造販売後の検討事項について

専門協議において、審査報告(1)の「7.R.5 製造販売後の検討事項について」に記載したように、現時点では製造販売後調査等の追加の安全性監視活動を実施する必要はなく、通常的安全性監視活動として情報収集を行うことで差し支えないとする機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、現時点において、本剤の医薬品リスク管理計画の策定は不要と判断した。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は新投与経路医薬品であることから再審査期間は 6 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]

巻き爪矯正の補助

[用法・用量]

巻き爪に爪矯正具を装着後、爪甲全体に適量を塗布し、約 24 時間後に水又は湯で洗い流す。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
GCP	Good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements of Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICH M7 ガイドライン	—	「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性（変異原性）不純物の評価及び管理ガイドラインについて」（平成 27 年 11 月 10 日付け薬生審査発 1110 第 3 号）
ICH Q1E ガイドライン	—	「安定性データの評価に関するガイドライン」（平成 15 年 6 月 3 日 医薬審発第 0603004 号）
ICH Q3B ガイドライン	—	「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改訂について」（平成 15 年 6 月 24 日付け医薬審発第 0624001 号）
LC/MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム型質量分析
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MF	Master file	原薬等登録原簿
SI	Stimulation index	皮膚刺激指数
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	—	リネイルゲル 10%
本薬	—	アセチルシステイン